

ZUR PHARMAKOKINETIK VON CEFOTAXIM

NACH I.V.-APPLIKATION VON DREI GRAMM

Uwe Brückner

Aus der Abteilung für antimikrobielle Therapie und Infektionsimmunologie
im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Universität München

Vorstand: Professor Dr.Dr. D. Adam

ZUR PHARMAKOKINETIK VON CEFOTAXIM

NACH I.V.-APPLIKATION VON DREI GRAMM

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Uwe Brückner

aus

München

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. D. ADAM

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H.-B. HADORN

Dekan: Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 6. 11. 1986

Inhalt

1.	Einleitung	S.1
2.	Material und Methoden	S.2-5
2.1.	Versuchspersonen und Versuchszeitraum	
2.2.	Versuchssubstanz	
2.3.	Blutentnahme und Urinsammelperioden	
2.4.	Verarbeitung der Proben und Konzentrationsbestimmung	
2.4.1.	Teststamm	
2.4.2.	Eichkurven	
2.4.3.	Cefotaxim-Nachweis	
2.4.3.1.	Im Serum	
2.4.3.2.	Im Urin	
2.4.3.3.	Nachweisgrenzen und Auswertung	
3.	Pharmakokinetische Grundlagen	S.6-13
3.1.	Darstellung des Kompartimentmodells	
3.2.	Manuelle Methoden zur Bestimmung der pharmakokinetischen Parameter	
3.3.	Pharmakokinetische Berechnung	
4.	Ergebnisse	S.14
4.1.	Serumspiegelbestimmung von Cefotaxim nach i.v. Gabe von 3g Cefotaxim	
4.2.	Harnausscheidung von Cefotaxim nach i.v.Gabe von 3g Cefotaxim	
5.	Diskussion	S.15-23
5.1.	Zur Entwicklungsgeschichte der Cephalosporine	
5.2.	Wirkungsweise des Cefotaxims	
5.3.	Struktur und Eigenschaften des Cefotaxims	
5.4.	Metabolisierung und Ausscheidung des Cefotaxims	

5.5.	Nebenwirkungen von Cefotaxim	
5.6.	Pharmakokinetik von Cefotaxim	
5.6.1.	Frühere Untersuchungen	
5.6.2.	Pharmakokinetik unserer Untersuchung und ihr Vergleich mit den früheren Ergebnissen	
6.	Zusammenfassung	S.24-25
7.	Anhang - Tabellen und Abbildungen	S.26-38
8.	Literaturverzeichnis	S.39-42

1. Einleitung

Schwere Infektionen, i.b. septische Prozesse, stellen eine häufig akut lebensbedrohliche Situation hospitalisierter Patienten dar, die deshalb ein rasches und effektives therapeutisches Eingreifen verlangt. Nicht selten muß dies geschehen, bevor der oder die Erreger und ihr Resistenzverhalten bestimmt sind.

Um nun in solchen Fällen das Erregerspektrum möglichst breit abzudecken, wurde als Standardtherapie häufig ein Aminoglykosid mit einem Penicillin kombiniert. Aufgrund der bekannten Nebenwirkungen der Aminoglykoside, die sich bei einer nicht selten vorhandenen Niereninsuffizienz noch erhöhen, war und ist es erstrebenswert, diese Therapie durch eine Monotherapie mit einem Breitspektrumantibiotikum geringerer Toxizität zu ersetzen.

Die Einführung von Cefotaxim bedeutete deshalb einen erheblichen Fortschritt auf diesem Gebiet.

Ähnlich stellte sich die Situation bei der Therapie schwerer Infektionen mit bekannten Erregern dar, wo dem Arzt mit Cefotaxim ein Antibiotikum mit hohem Wirkungsgrad auch gegenüber den krankenhausspezifischen Problemkeimen wie penicillinasefesten Staphylokokken, Haemophilus influenzae, Proteus u.a. in die Hand gegeben wurde.

Nachdem nun sowohl die 1 als auch die 2 Gramm Kinetik nach i.v.-Applikation bereits eingehend untersucht wurden, ergab sich die Frage, ob sich durch die Gabe einer i.v.-Dosis von 3g eine wesentliche, klinisch verwertbare Verbesserung der Konzentrationen in Blut und Gewebe erzielen läßt, zumal die nachgewiesene sehr geringe Nebenwirkungsrate von Cefotaxim eine Dosissteigerung durchaus zuließ. Damit war als Ziel dieser Arbeit vorgegeben die Bestimmung der Konzentrationsverläufe von 3g Cefotaxim in Serum und Urin mit mikrobiologischer Methode und ihre Auswertung in einem pharmakokinetischen Modell mittels eines Rechenprogramms.

2. Material und Methoden

2.1. Versuchspersonen und Versuchszeitraum

Es stellten sich für die Untersuchung der Serumkonzentration und der Harn-Recovery nach Applikation von 3g Cefotaxim intravenös freiwillig acht Probanden, vier weibliche und vier männliche, - bei denen nach ihren Angaben keine Allergie sowohl gegenüber Penicillinen als auch Cephalosporinen vorlag - zur Verfügung. Alle hatten nach Erläuterungen der Bedingungen schriftlich ihr Einverständnis erklärt.

Jeder von ihnen war zu den üblichen Bedingungen für klinische Prüfungen versichert.

Bei ihrer Vorstellung erhielten die Probanden eine Versuchsnummer, und es wurden ihre Geburtsdaten und ihr Gewicht dokumentiert (Tab.1). So ergab sich ein Durchschnittsalter von 26,6 Jahren und ein Durchschnittsgewicht von 67,4 kg.

Die Probanden wurden angewiesen, vor der Untersuchung keinen Alkohol zu trinken und sich ab Mitternacht vor Versuchsbeginn nüchtern zu halten. Nach der Cefotaxim-Injektion wurden ihnen innerhalb der ersten zwei Stunden 250 ml Flüssigkeit in Form von Mineralwasser oder Tee zugestanden. Anschließend waren Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme beliebig, desgleichen der Bewegungsfreiraum.

Pro Versuchstag wurden zwei Personen, eine weibliche und eine männliche in das Untersuchungslabor gebeten. Kurz vor Beginn der Durchführung erfolgte bei ihnen eine Blutentnahme zur Bestimmung des Blutbildes, der Transaminasen, des Harnstoff-N, des Kreatinins und zur Gewinnung eines Serum-Leerwertes.

Anm.:

Die Laboranalyse ergab bei dem Probanden mit der laufenden Nr. 104 einen mit 1,6mg/100ml erhöhten Kreatininwert, der auf eine leicht eingeschränkte Nierenfunktion hindeutete. Dies verifizierte sich dann auch bei der Auswertung der Konzentrationsverläufe (siehe Diskussion).

Zudem wiesen die Leerwerte zweier Probandinnen (Nr. 103 und 107) eine wenn auch geringe antibakterielle Aktivität auf. Auf der Suche nach den Ursachen wurde von beiden versichert, seit längerer Zeit keine Antibiotika oder Sulfonamide mehr zu sich genommen zu haben, allerdings stellte sich bei beiden heraus, daß sie am Vortag Schweinefleisch gegessen hatten. Da bekannt ist, daß i.b. auch Schweine mit Antibiotika gefüttert werden, ist es möglich, daß die Aktivität der Leerwerte hierherührt. Allerdings wiesen die Cefotaxim-Konzentrationsverläufe bei diesen beiden Probandinnen keinen Unterschied zu denen der anderen auf.

Anschliessend erhielten sie dann in Form einer 5-minütigen Bolusinjektion i.v. eine einmalige Dosis von 3g Cefotaxim, gelöst in 14 ml Wasser für Injektionszwecke.

2.2. Versuchsansatz

Als Präparat wurde Cefotaxim in 2g und 1g Form von der Firma Hoechst AG zur Verfügung gestellt. Die Original-Prüfbefunde für beide Chargen lagen unter der Chargen-Nr. W 227 und H 207 vor.

2.3. Blutentnahme und Urinsammelperioden

Für die Serumproben wurde jeweils eine Menge von 10 ml Blut entnommen. Die Entnahmen erfolgten exakt in Abständen von 5, 10, 15, 30 Minuten sowie 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 und 12 Stunden nach der Bolusinjektion.

Der Urin wurde innerhalb folgender Perioden gesammelt:

1-3, 4-6, 7-12 und 12-24 Stunden nach Bolusinjektion.

2.4. Verarbeitung der Proben und Konzentrationsbestimmung

Sämtliche Blutproben wurden in beschrifteten Reagenzgläsern bis zum Zentrifugieren am Ende des jeweiligen Versuchstages im Kühlschrank aufbewahrt. Das Zentrifugieren erfolgte mit 3000 Umdrehungen pro Minute 10 Minuten lang.

Anschliessend wurde das Serum abpipettiert, eindeutig nach Probeninhalt, Nummer des Probanden und Uhrzeit der Entnahme beschriftet und bis zur endgültigen Verarbeitung bei -20°C eingefroren.

Bei den Urinproben wurden Uhrzeit, die Gesamtmenge und der pH-Wert festgehalten, um anschliessend analog dem Serum eingefroren zu werden.

Schließlich, nachdem alle Proben vorlagen, wurden sie wieder aufgetaut und ihre Konzentrationen im Agar-Diffusionstest mit der Großplatten-Versuchstechnik bestimmt.

Verwendet wurde Antibiotika-Medium Nr.2 (von Oxoid LTD, Basingstoke hants, England). 4,1g wurden in 200 ml Aqua dest. aufgelöst und 20 Min. bei 120°C autoklaviert.

Als Nährbouillon für die Bakterienlösung verwendeten wir Standard-I-Nährbouillon (Merck Nr.7882). 2,5g dieser Nährbouillon wurden in 100 ml Aqua dest. autoklaviert, abgekühlt, mit den Testkeimen beimpft und anschliessend bei 37°C bebrütet. Nach 48 Stunden wurden dann jeweils 5 ml des Inokulums mit den

200 ml Base-Agar gut vermischt und auf einer Großplatte (30x30 cm) ausgegossen. Wenn der Agar bei horizontaler Lagerung im Kühlraum erstarrt war, wurden in jede Platte 64 Löcher von 8 mm Ø gestanzt, in die dann jeweils 45 µl der zu untersuchenden Lösung einpipettiert wurden.

2.4.1. Teststamm

Als Teststamm zum Nachweis der Konzentrationen von Cefotaxim diente *E. coli* (V 6311/65).

2.4.2. Eichkurven

In 21 Löcher einer Platte wurden jeweils 45 µl einer Standardverdünnungsreihe (bei Serum in Puffer pH 6 - Plasma-Gemisch, bei Urin nur in Puffer pH 6) mit Konzentrationen 0,1 (untere Nachweisgrenze), 0,2, 0,4, 0,8, 1, 2 und 5 µg/ml Cefotaxim einpipettiert und aus den gefundenen Hemmhofdurchmessern eine Eichkurve erstellt.

2.4.3. Cefotaxim - Nachweis

2.4.3.1. Im Serum

Von den 13 Zeitproben wurden, soweit möglich unverdünnt, jeweils 3x 45 µl in die restlichen Löcher der Platte einpipettiert. In der Regel mußten jedoch die in den ersten drei Stunden gewonnenen Proben 1:10 und die restlichen 1:2 mit einem 1:1 Phosphatpuffer pH 6 - Plasma-Gemisch verdünnt werden. Für die ersten Proben bis 15 Min. waren sogar Verdünnungen von 1:31 bzw. 1:21 nötig, um die für die Ablesetechnik optimale Hemmhofgröße von 60-100 mm Ø zu erzielen.

2.4.3.2. Im Urin

Bei den Urinproben gestaltete sich der Konzentrationsnachweis schwieriger, da nur für die beiden letzten Sammelperioden Verdünnungen mit Puffer pH 6 von 1:11 bzw. 1:101 ausreichend waren. Für die erste Sammelperiode hingegen waren Verdünnungen von 1:5202 und für die zweite von 1:1922 erforderlich, um optimale Hemmhofgrößen zu erzielen.

2.4.3.3. Nachweisgrenzen und Auswertung

Der Hemmhofdurchmesser auf den Platten wurde mit einem von unten beleuchteten Ablesegerät mit Nonius-Meßvorrichtung bei einer Ablesegenauigkeit von einem mm bestimmt. Der Ablesefehler bewegte sich damit im Bereich von 1-2%.

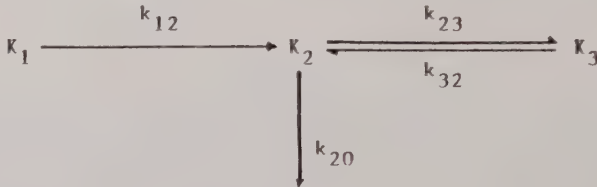
Entsprechend dem optimalen Ablesebereich von 50-100 mm Ø konnten so Konzentrationen von 0,1-8 µg/ml gut abgelesen werden. Dementsprechend wurden die zu untersuchenden Serum- bzw. Urinproben mit den angegebenen Lösungen in diesen Bereich herunterverdünnt.

Die Auswertung der Meßergebnisse wurde gegen die Standardwerte im halblogarithmischen System vorgenommen.

3. Pharmakokinetische Grundlagen

3.1. Darstellung des Kompartimentmodells

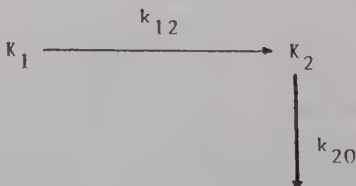
Aufgabe der Pharmakokinetik ist die mathematische Beschreibung des Weges eines Pharmakons im Organismus. Das pharmakokinetische Grundmodell sei kurz dargestellt:



Zunächst befindet sich das Pharmakon in einem durch die Applikationsart bedingten Eingangskompartiment K_1 (z.B. bei intramuskulärer Injektion im Interstitium der Muskulatur). Von dort gelangt es weiter in das Kompartiment Blut, das mit K_2 bezeichnet wurde; von hier tritt es einerseits vorübergehend in ein je nach Substanz verschieden großes extravasales Kompartiment K_3 über – weshalb K_3 auch als Nebenkompartment bezeichnet wird – andererseits findet eine irreversible Elimination in ein nicht betrachtetes Ausgangskompartment K_0 statt. Die Koeffizienten k_{ij} bezeichnen die Geschwindigkeitskonstanten des Übertritts vom Kompartiment K_i in das Kompartiment K_j .

Für praktische Belange genügt es allerdings, die beiden Kompartimente K_2 und K_3 zu einem einzigen Kompartiment zusammenzufassen, da sich zwischen K_2 und K_3 meist aufgrund $k_{23} \gg k_{20}$ ein Gleichgewicht einstellt.

Wir erhalten somit ein vereinfachtes pharmakokinetisches Grundmodell:



K_2 stellt nun ein Kompartiment dar, dessen Volumen größer ist als der Intravasalraum, das sich aber pharmakokinetisch wie das Blut selbst verhält. Es genügt somit die Konzentrations-Zeit-Kurve des applizierten Pharmakons im Blut zu untersuchen. Diese ist von der Art des Pharmakons und der Art der Applikation abhängig.

Die Konzentrations-Zeit-Kurve im Blut ist im allgemeinen Resultat zweier entgegengesetzter Bewegungen des Pharmakons, nämlich der Absorption und der Elimination. Nur bei der intravenösen Injektion - wie in unserem Fall - kann der Vorgang der Absorption ausgeklammert werden. Ferner setzen wir voraus, daß die Geschwindigkeit der Elimination stets der zu eliminierenden Menge des Pharmakons proportional ist.

Wir erhalten somit zwei Differentialgleichungen:

$$(1) \frac{dM}{dt} = -k_{12} \cdot M \quad \text{mit Anfangsbedingung } M_0 = D_{\text{abs}}$$

$$(2) \frac{dB}{dt} = +k_{12} \cdot M - k_{20} \cdot B \quad \text{mit Anfangsbedingung } B_0 = 0$$

wobei M = Menge des Pharmakons im Eingangskompartiment

B = Menge des Pharmakons im Blut

D_{abs} = Dosis des Pharmakons, das vom Blut absorbiert wird

(im allgemeinen gilt $D_{\text{abs}} \neq D_{\text{app}}$ (D_{app} = applizierte Dosis); nur bei der intravenösen Injektion kann $D_{\text{abs}} = D_{\text{app}}$ gesetzt werden).

Die Auflösung dieses Systems von Differentialgleichungen ergibt die sogenannte "Bateman-Funktion". Sie wurde 1910 von Bateman entwickelt und stellt in der Physik die mathematische Beschreibung der Menge einer radioaktiven Tochtersubstanz als Funktion der Zeit dar - ein, mathematisch gesehen, analoger Vorgang zu unserem pharmakokinetischen Modell.

$$(3) B(t) = D_{\text{abs}} \cdot \frac{K_{12}}{K_{12} - k_{20}} \left(e^{-k_{20} \cdot t} - e^{-k_{12} \cdot t} \right)$$

Teilen wir diese Gleichung durch das Verteilungsvolumen V , so erhalten wir die gewünschte Konzentrations-Zeit-Funktion im Blut:

$$(4) C_p(t) = C_0 \cdot \frac{k_{12}}{k_{12} - k_{20}} (e^{-k_{20} \cdot t} - e^{-k_{12} \cdot t})$$

wobei $C_p(t) = \frac{B(t)}{V}$ die Konzentration zum Zeitpunkt t ,

$C_0 = \frac{D_{abs}}{V}$ die fiktive Konzentration zum Zeitpunkt 0 angibt.

k_{12} bezeichnet hier die Absorptionskonstante k_a ,

k_{20} die Eliminationskonstante k_{el} .

Die Konzentrations-Zeit-Kurve sei im folgenden zur Veranschaulichung kurz graphisch dargestellt:

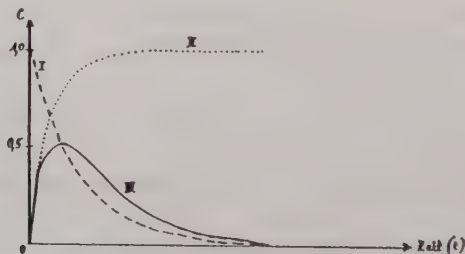


Abb.1: Konzentrations-Zeit-Kurve

Kurve I - einfache Eliminationsfunktion

$$C_p(t) = C_0 e^{-k_{el} t} \quad \text{nach intravenöser Gabe}$$

Kurve II - Absorptionskurve $C_p(t) = C_0 (1 - e^{-k_a t})$;

- "sie kann isoliert nicht unmittelbar gewonnen werden." (5)

Kurve III - Bateman-Funktion

$$C_p(t) = C_0 \frac{k_a}{k_a - k_{el}} (e^{-k_{el} t} - e^{-k_a t});$$

- "sie ist die experimentell erhältliche Kurve einer Substanz, die vom Applikationsort mengenproportional in das Blut eintritt, wo es sofort der Elimination anheimfällt." (5)

Für die in Abb.1 gezeigte graphische Darstellung wurde

$k_a : k_{el} = 1:2$ angenommen.

Eine übersichtlichere Darstellung dieser Funktionen erhält man in einem halblogarithmischen Koordinatensystem, da die monoexponentiellen Kurven I und II als Geraden dargestellt werden.

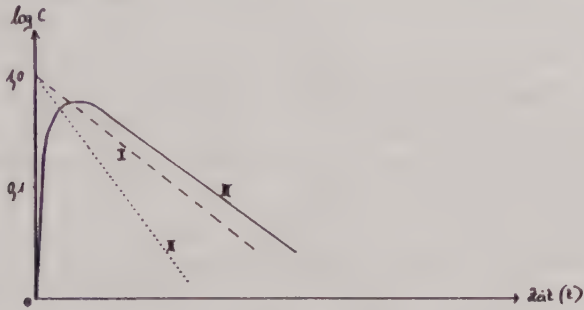


Abb.2: Halblogarithmische Darstellung der Zeit-Konzentrations-Kurve

Kurve I - reine Eliminationskurve

Kurve II - umgekehrt Darstellung der Invasionskurve

Kurve III - Kurvenverlauf bei gleichzeitig stattfindender Invasion und Elimination

Aus dieser halblogarithmischen Darstellung können die pharmakokinetischen Parameter k_{el} und k_a leicht aus Steigungen der Kurven I und II entnommen werden.

Weitere, wichtige Gesetzmäßigkeiten können in der folgenden Abbildung zur Anschauung gebracht werden:

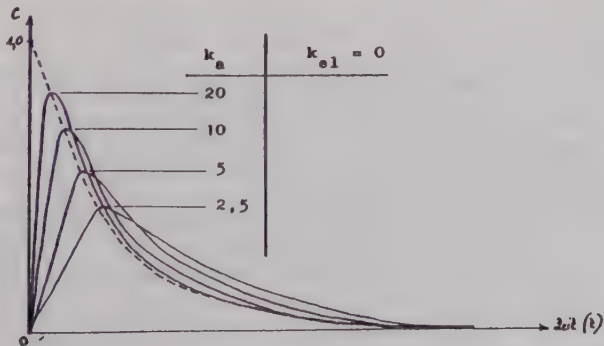


Abb.3: Verlauf der Konzentrations-Zeit-Kurve bei unterschiedlichem k_a und konstantem k_{el}

Die Kurvenmaxima der Kurven III liegen alle auf der Kurve I, der Eliminationskurve, die nach intravenöser Injektion der gleichen Dosis bestimmt werden kann. Dies kann man auch rechnerisch leicht überprüfen. Ferner ist offensichtlich, daß die Höhe des Maximums der Kurve III nur dann ein Maß für die Vollständigkeit der Invasion sein kann, wenn davon ausgegangen werden kann, daß die Invasionskonstante in verschiedenen, zum Vergleich durchgeführten Versuchen dieselbe ist.

Ansonsten ist man auf das Prinzip der korrespondierenden Flächen von Dost (3) verwiesen:

Die Fläche A_{abs} unter der Blutspiegelkurve ist der absorbierten Dosis D_{abs} proportional, unabhängig von der Invasionskonstante k_a .

$$\begin{aligned} \text{Denn } A_{abs} &= \int_0^{\infty} C_0 \cdot \left(\frac{k_a}{k_a - k_{el}} \right) \cdot (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_a \cdot t}) dt = \\ &= C_0 \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \cdot \lim_{T \rightarrow \infty} \left[-\frac{1}{k_{el}} \cdot e^{-k_{el} \cdot t} + \frac{1}{k_a} \cdot e^{-k_a \cdot t} \right]_0^T \\ &= C_0 \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \cdot \left(\frac{1}{k_{el}} - \frac{1}{k_a} \right) = \\ &= \frac{C_0}{k_{el}} = \frac{D_{abs}}{k_{el} \cdot V} \\ A_{abs} &= \frac{D_{abs}}{Cl_{tot}}, \text{ wobei } Cl_{tot} = k_{el} \cdot V \end{aligned}$$

Cl_{tot} wird die "totale Clearance" genannt.

Die Fläche A_{abs} ist somit der absorbierten Dosis D_{abs} proportional. Da bei intravenöser Injektion $D_{abs} = D_{app}$ gilt, wobei mit D_{app} die applizierte Dosis bezeichnet wird, kann aus dem Vergleich der Flächen A_{abs} mit der Fläche A_{app} unter der reinen Eliminationskurve I die absorbierte Dosis berechnet werden.

Wurde bei der intravenösen Injektion die Dosis D_{iv} appliziert (wir erhalten entsprechend die Fläche A_{iv}), können wir D_{app} wie folgt berechnen:

$$\frac{D_{abs}}{D_{iv}} = \frac{A_{abs}}{A_{app}}, \text{ da } D_{abs} \sim A_{abs} \text{ und } D_{iv} \sim A_{app};$$

hieraus folgt:

$$\left(\frac{D_{app}}{D_{app}} \right) \cdot \frac{D_{abs}}{D_{iv}} = \frac{\Lambda_{abs}}{\Lambda_{iv}}$$

I

ergibt:

$$\frac{D_{abs}}{D_{app}} = \frac{\Lambda_{abs}}{\Lambda_{iv}} \cdot \frac{D_{iv}}{D_{app}}$$

Mit dieser Formel kann der Grad der Absorption bestimmt werden.

3.2. Manuelle Methode zur Bestimmung der pharmakokinetischen Parameter

Die pharmakokinetischen Daten für die Invasionskonstante k_a und die Eliminationskonstante k_{el} können aus der graphischen Darstellung der Meßpunkte auf ein halblogarithmisches Koordinatennetz ermittelt werden.

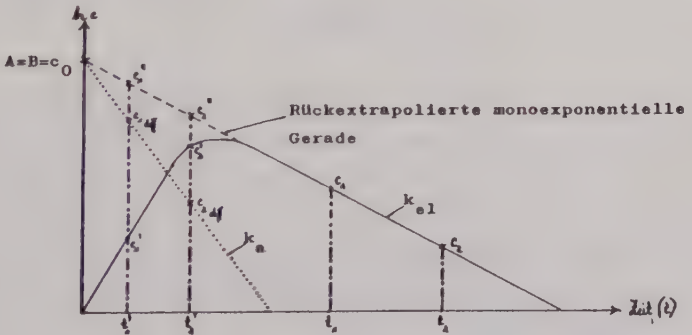


Abb.4: Bestimmung der Invasionskonstante und der Eliminationskonstante mit dem offenen Ein-kompartimentmodell nach extravaskulärer Verabreichung einer Substanz unter Zuhilfenahme der jeweiligen Serumkonzentrationen.

c_0 = fiktive Anfangskonzentration zur Zeit $t=0$, die sich aus der Verlängerung der Gerade bis zum Schnittpunkt mit der Ordinate ergibt

$$c_0 = B = A \text{ (}\mu\text{g/ml)}$$

k_{el} = Eliminationskonstante

$$k_{el} = \frac{\ln c_1 - \ln c_2}{t_2 - t_1} \quad (\text{hr}^{-1})$$

k_a = Invasionskonstante

$$k_a = \frac{\ln c_1 \text{ diff} - \ln c_2 \text{ diff}}{t'_2 - t'_1} \quad (\text{hr}^{-1})$$

c_1, c_2 = Substratkonzentration zum Zeitpunkt t_1 und t_2 in der Eliminationsphase

c'_1, c'_2 = tatsächliche Substratkonzentration zum Zeitpunkt t'_1 und t'_2 in der Absorptionsphase

c''_1, c''_2 = fiktive graphisch gewonnene Substratkonzentration zum Zeitpunkt t'_1 und t'_2 auf der rückextrapolierten Geraden.

$c_1 \text{ diff}$ = Differenz zwischen tatsächlicher Plasmakonzentration c'_1 in der Absorptionsphase und der fiktiven Konzentration c''_1 zum selben Zeitpunkt t'_1

$c_2 \text{ diff}$ = Differenz zwischen tatsächlicher Plasmakonzentration c'_2 in der Absorptionsphase und der fiktiven Konzentration c''_2 zum selben Zeitpunkt t'_2

Für die Ermittlung der Serumeliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$ gilt:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{el}}$$

Das Verteilungsvolumen V ergibt sich aus:

$$V = \frac{D}{c_0}$$

Für die Fläche unter der Serumeliminationskurve kam folgende Formel zur Anwendung:

$$AUC = \frac{D \cdot f}{V} \cdot \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \cdot \left(\frac{1}{k_{el}} - \frac{1}{k_a} \right)$$

Zur Bestimmung der maximalen Eliminationsleistung wurde zunächst die initiale Eliminationsgeschwindigkeit ermittelt:

$$v_0 = c_0 \cdot k_{el}$$

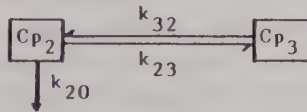
"Für die graphische Bestimmung der Parameter ist es zweckmässig, die Michaelis-Menten-Gleichung nach Lineweaver-Burk umzuformen, indem man die Reziprokwerte der Eliminationsgeschwindigkeit $\frac{1}{v_0}$ gegen die Reziprokwerte der fiktiven Anfangskonzentration $\frac{1}{c_0}$ aufträgt.

Daraus resultiert eine Gerade, die die Ordinate bei $\frac{1}{t_{max}}$ schneidet, und die Abszisse bei $\frac{1}{y_{max}}$.

Diese Größen können dann direkt aus der Kurve entnommen werden.

3.3. Pharmakokinetische Berechnung

Entsprechend den bisher vorliegenden pharmakokinetischen Untersuchungen (7, 14 u.a.) kann zur kinetischen Beschreibung des Konzentrations-Zeit-Verlaufs nach i.v. Applikation von Cefotaxim ein offenes Zwei-Kompartimentmodell angenommen werden:



Als Berechnungsgrundlagen dienen der arithmetische Mittelwert ($\bar{x}$) und die Standardabweichung (s) der Serumkonzentrationen zu den entsprechenden Entnahmezeiten (t), sowie der Harnkonzentrationen zu den verschiedenen Sammelperioden. Die Mikrokonstanten des Modells k_{23} , k_{32} und k_{20} lassen sich dann ebenso wie die Distributionskoeffizienten des zentralen (Cp_2) und des peripheren (Cp_3) Kompartiments rechnerisch ermitteln; desgleichen die Serumeliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$.

Als statistisches Prüfverfahren erweist sich auch hier der t-Test für verbundene Stichproben als zweckmäßig.

4. Ergebnisse

4.1. Serumspiegelbestimmung von Cefotaxim nach i.v. Gabe von 3g Cefotaxim

Die Cefotaxim-Serumkonzentrationen sind als Einzelwerte in Tabelle 4 und als arithmetische Mittel in Abbildung 1 dargestellt.

Wie nach i.v. Applikation nicht anders zu erwarten, wurden die höchsten Serumkonzentrationen mit maximal 226 und minimal 136 µg/ml 5 Minuten nach Beendigung der Bolusinjektion gemessen; nach etwa 10 Stunden sank sie bei der Hälfte der Probanden unter die Nachweisgrenze von 0,1 µg/ml, und nach 12 Stunden wurde in keinem Fall mehr eine nachweisbare Konzentration im Serum vorgefunden.

4.2. Harnausscheidung von Cefotaxim nach i.v. Gabe von 3g Cefotaxim

Wie aus Tabelle 6 und 7, sowie Abbildung 2 zu ersehen, erfolgt die Ausscheidung von Cefotaxim über die Niere sehr schnell, so daß die höchsten Harnkonzentrationen in den ersten 3 Stunden gemessen wurden, was einer mittleren Ausscheidung in dieser Zeit von 47,31% entspricht. In den folgenden 10 Stunden erfolgt dagegen nur noch eine verhältnismäßig geringe Ausscheidung, sodaß wir schließlich am Ende der 4.Meßperiode nach 13 Stunden eine mittlere Ausscheidung von 1,65g oder 54,8% des applizierten Cefotaxims feststellten.

5. Diskussion

5.1. Zur Entwicklungsgeschichte der Cephalosporine

Bereits während der in den 40iger Jahren mit erheblichem Aufwand vorangetriebenen Erforschung des Penicillins mußte man feststellen, daß sich seine Wirksamkeit nur auf einige, vornehmlich grampositive Keime, beschränkte und daß selbst einige der als empfindlich eingestuften Bakterien eine Resistenz gegenüber dieser Substanz entwickelten.

Noch bevor es gelang, die Gründe dieser Unwirksamkeit vollständig zu klären, brachte die 1953 in Oxford gemachte Entdeckung, daß ein Pilz der Gattung *Cephalosporium*, den G. Brotzu 1945 auf Sardinien isoliert hatte, eine neuartige, dem Penicillin ähnliche Substanz erzeugte, einen wesentlichen Fortschritt. Denn bei der Untersuchung grob gereinigter Präparate dieser Substanz stellte sich heraus, daß sie kleine Mengen eines zweiten Antibiotikums enthielten, das zwar die gleiche Seitenkette wie auch den penicillintypischen β -Lactamring besaß, mit der Besonderheit allerdings, daß dieser Ring - im Gegensatz zum Penicillin - einem Sechsring benachbart war.

Schon in den ersten Tierversuchen zeigte sich, daß dieses neue, Cephalosporin genannte Antibiotikum, besonders was die Resistenzentwicklung der Keime betraf, wesentlich wirksamer war - eine Erweiterung des Wirkungsspektrums mit ihm jedoch nicht zu erzielen war.

Einen Fortschritt in diese Richtung erhoffte man sich von der vergleichenden Analyse des Synthesewegs des Penicillins und des Cephalosporins. Es ergab sich hieraus, daß *Penicillium* und *Cephalosporium* zwar ein unterschiedliches Kulturmedium benötigen, der Biosyntheseweg, auf dem die beiden Pilze β -Laktam-Antibiotika erzeugen, jedoch nahezu der gleiche ist: Zu Beginn wird eine Kette aus drei Aminosäuren durch Ringschlüsse in das Iso-penicillin N umgewandelt, das eine L- α -Aminoacyl-Gruppe als Seitenkette trägt. Bei *Penicillium* sorgt dann eine Acyltransferase dafür, daß diese Seitenkette durch eine andere ersetzt wird, die der in der Kultur enthaltenen Phenylacetsäure ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COOH}$) entstammt, sodaß Benzylpenicillin (Penicillin G) entsteht. Bei den *Cephalosporium*-Arten unterbleibt dieser letzte Schritt. Stattdessen wird die L- α -Aminoacyl-Gruppe in

ihr Spiegelbild verkehrt; dabei entsteht Penicillin N, das der Pilz teilweise direkt ausscheidet. Ein anderer Teil des Penicillin N aber wird in Desacetoxycephalosporin C umgewandelt, aus dem das Cephalosporin C und seine Verwandten, die Cephalosporine der ersten Generation hervorgehen.

Da auf biologischem Wege sich nur wenige Penicilline und nur solche Cephalosporine gewinnen liessen, die eine D-alpha-Aminoadipyl-Seitenkette tragen, konzentrierte man sich auf die Entwicklung halbsynthetischer Verfahren zur Herstellung von β -Lactam-Antibiotika mit erweitertem Wirkungsspektrum. Mit Hilfe bakterieller Acylasen gelang es, die oben genannte Seitenkette des Penicillins abzuspalten und so seinen Kern, die 6-Aminopenicillinsäure (6-APS) zu gewinnen. Für die Cephalosporine hingegen erwies sich der enzymatische Weg als untauglich, und so brachte erst die Entwicklung eines chemischen Verfahrens zur Gewinnung der 7-alpha-Aminocephalosporinsäure (7-ACS) in den Eli-Lilly-Forschungslaboratorien den entscheidenden Durchbruch. Denn jetzt konnte man genau wie bei der 6-APS an die 7-ACS die gewünschte Seitenkette ankoppeln oder die Acetoxy-Gruppe ($-\text{OCOCH}_3$) durch andere Gruppierungen oder einfach ein Wasserstoffatom ersetzen. Die beiden halbsynthetischen Cephalosporine, das Cephalothin und das Cephaloridin übersprangen denn auch bereits die Anwendungsgrenzen der natürlichen Antibiotika, indem sie wirksam sowohl gegen penicillinresistente Staphylokokken wie auch gegen gramnegative Bakterien waren. Zudem konnten sie auch - wenn auch mit Vorsicht - bei Patienten angewandt werden, die eine Penicillin-Allergie entwickelt hatten. Um jedoch auch gegen die zunehmend als Problemkeime in den Hospitälern auftretenden gramnegativen Keime Mittel ohne die gravierenden Nebenwirkungen der Aminoglykoside in den Händen zu haben, war es wünschenswert, Cephalosporine zu entwickeln, die sich auch bei schwersten Infektionen mit diesen Bakterien als wirksam erwiesen.

So entstanden schließlich nach aufwendigen Forschungsarbeiten die Cephalosporine der dritten Generation, zu deren jüngsten und potentesten Vertretern auch der Gegenstand dieser Arbeit gehört - das Cefotaxim.

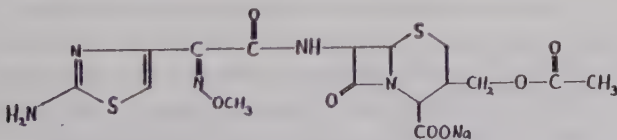
5.2. Wirkungsweise des Cefotaxims

Ähnlich dem Penicillin durchdringt Cefotaxim die bakterielle Zellwand und hemmt kompetitiv die Enzyme, die für den Aufbau der bakteriellen Zellwand, i. b. des Mureins zuständig sind. Es hat dabei eine hohe Affinität zu den sogenannten penicillin-bindenden Proteinen (PBPs), die als D-Alanin-Carboxypeptidasen oder Transpeptidasen wirken, und hier i. b. zu PBP Ib und III, den wohl wichtigsten Mediatoren der antibakteriellen Wirkung. Dies erklärt sowohl seine schnelle bakterizide wie auch die (in höheren Konzentrationen) bakteriolytische Wirkung, denn nach Untersuchungen von Brian G. Spratt von der Universität Sussex an *E. coli* ist PBP Ib für die Zellstreckung und III für die Zellteilung zuständig.

Cefotaxim ist dabei unempfindlich gegenüber dem größten Teil der von den Bakterien produzierten β -Laktamasen, einschließlich Richmond Typ IIIa (TEM), dem häufigsten β -Laktamase-Typ, der u. a. auch von ampicillinresistenten gram-negativen Organismen, *Haemophilus influenzae* und *N. gonorrhoeae* produziert wird. Nicht in allen Fällen hingegen ist Cefotaxim wirksam gegenüber *Streptococcus faecialis*, *Enterobacter cloacae*, *Bacteroides fragilis* und - dem bekannten Problemkeim - *Pseudomonas aeruginosa*. Wichtig für die oben beschriebene Unempfindlichkeit gegenüber der β -Laktamase ist hierbei ein hochreaktiver β -Laktamring. Diese wird dadurch erreicht, daß der viergliedrige β -Laktamring so an einen zweiten Ring 'angeschweißt' ist, daß er unter Spannung steht und somit die Amid-Bindung im β -Laktamring nicht gespalten werden kann.

5.3. Struktur und Eigenschaften des Cefotaxims

Strukturformel:



Summenformel: $C_{16}H_{16}N_5O_7S_2$

Chemische Bezeichnung:

Sodium-(6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)
glyoxylamido]-3-(hydroxymethyl)-8oxo-5-thia-
1-azabicyclo 4.2.0 oct-2-ene-2-carboxylic
acid α (O-methyloxime) acetat(ester).

Molekulargewicht:

Freie Säure 455.5

Sodiumsalz 477.5

Physikalisch-chemische Eigenschaften:

Cefotaxim ist ein geruchloser, gelblich-weißer
Puder, der löslich in Wasser ist.

pH: Der pH einer 10%igen Lösung ist annähernd
5.5. Eine 8%ige Wasserlösung ist isotonisch.

Stabilität: 2 Jahre.

5.4. Metabolisierung und Ausscheidung des Cefotaxims

Etwa 20% des Cefotaxims werden in der Leber metabolisiert, in-
dem es in eine antimikrobiell wesentlich schwächer wirksame
Desacetylform umgewandelt wird. Sowohl nach i.m. wie auch i.v.
Gabe ist sie in Serum und Urin nachweisbar. Der Überwiegen-
de Teil des Cefotaxims wie auch des Desacetyl-Cefotaxims wird
durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion über die
Niere ausgeschieden.

5.5. Nebenwirkungen des Cefotaxims

Während unserer Untersuchungen traten bei keinem der Probanden
auffällige unerwünschte Wirkungen des Cefotaxims auf. Aller-
dings berichten Graninger et al. (23), daß während ihrer thera-
peutischen Studie bei 70 Patienten mit akuten Harnwegsinfekten,
Septikämien, Pneumonie und anderen schweren Infektionen, acht
über Hautreaktionen wie juckendes Exanthem und Urtikaria klagten,
bei zweien eine leichte Thrombopenie, bei einem eine reversible
Granulozytopenie auftrat. Zudem war bei zweien ein Anstieg der
Leberenzyme und bei einem eine Diarrhoe zu vermerken.

J.M.Husson et al. (8) berichten in ihrer an 2 505 Patienten
durchgeführten Studie "The evolution of efficacy and safety
of Cefotaxime" über die gleichen unerwünschten Symptome und

haben sie nach ihrer Häufigkeit aufgelistet:

Die häufigsten Nebenwirkungen	Anzahl der Fälle	%
Hautreaktionen	56	2,24
Phlebitis	12	0,48
Diarrhoe	11	0,44
Candidiasis	7	0,28

Andere Nebenwirkungen mit klinischer Relevanz

Leukopenie/Granulo- zytopenie	6
Eosinophilie	4
Thrombocytopenie	1
Kollaps nach i.v.- Injektion	1

Zudem ist zu vermerken, daß Lüthy et al. (7) während ihrer Untersuchung über "Human pharmacology of Cefotaxime (HR 756), a new Cephalosporine" nach Applikation des Cefotaxims einen merklichen Anstieg der Alaninaminopeptidase (AAP) feststellten, was nach ihrer Auffassung für eine, wenn auch vorübergehende, tubulär toxische Wirkung des Cefotaxims spricht.

5.6. Pharmakokinetik von Cefotaxim

5.6.1. Frühere Untersuchungen

Cefotaxim wurde seit seiner Vorstellung im Jahre 1977 in verschiedenen klinischen Studien untersucht.

Auf dem hier besonders interessierenden Gebiet der Pharmakokinetik wurden die Konzentrationen im Sputum (8), in der Pleura (19), im Liquor (22), im Gewebe der Prostata (8), im Perikard (8), in Weichteilgewebe und Muskel (8), im Knochen (11), in der Galle (11), in der Peritonealflüssigkeit (11) und im Wundsekret (11) gemessen und festgestellt, daß sie ausreichen, um überall eine antibakterielle Wirkung zu erzielen.

Lüthy, Siegenthaler et al. (7) bestimmten die pharmakokinetischen Daten nach 15-minütiger Kurzinfusion von 0,5, 1 und 2g Cefotaxim und nach Dauerinfusion über 3 Stunden von 0,5, 1 und 2g/h. Die hierbei erreichten maximalen Serumkonzentrationen der Kurzinfusionen waren 41, 93 und 160 µg/ml, entsprechend der applizierten Dosis; innerhalb von 24 Stunden wurden 63% der jeweiligen Menge über die Nieren ausgeschieden.

G.Hitzenberger (10) bestimmte an 5 Probanden die Serumkonzentrationen nach Injektion von 1g Cefotaxim i.m. und i.v. (siehe Abb.3). Die von ihm nach 5 Minuten erreichte mittlere Maximalkonzentration betrug 167,1 µg/ml; nach 12 Stunden wurden noch Konzentrationen bis zu 0,3 µg/ml gemessen. Im Verlauf sehr ähnlich waren die Ergebnisse von Schalkhäuser und Adam (16), die im Rahmen ihrer Untersuchung nach i.v. Bolusinjektion von 2,0g Cefotaxim mittlere Serumkonzentrationen nach 30 Minuten von 64,9 µg/ml, nach 60 Minuten von 56,6 µg/ml, nach 90 Minuten von 45,2 µg/ml, nach 120 Minuten von 18,2 µg/ml und nach 150 Minuten von 19,9 µg/ml feststellten; entsprechend auch K.Fabrizius (18) bei sechs älteren Diabetikern.

Abweichend hiervon sind die von G.Rubenauer und E.Keidl (30) nach i.v. Applikation von 2g Cefotaxim bei älteren Patienten gewonnenen Serumspiegelverläufe (siehe Abbildung 5 im Anhang), die deutlich höher liegen als in den vergleichbaren Studien mit jüngeren Probanden. Allerdings scheint dies bei älteren Patienten die Regel zu sein, denn wie sie darauf hinweisen, hatten auch Naber und Adam bei älteren Patienten nach 12 Stunden ähnlich hohe Cefotaxim-Konzentrationen gefunden.

Bezüglich der Urinkonzentration maß die Hoechst AG in einer von ihr an sechs Personen durchgeführten Untersuchung nach i.v. Applikation von 1g innerhalb der ersten 2 Stunden 1309 µg/ml, nach 6 Stunden 67 µg/ml und nach 11 Stunden noch 13 µg/ml.

O.S. Nielsen et al. (17) erhielten folgende Werte nach i.v. Bolusinjektion von Cefotaxim:

Probanden	Dosis	Konzentration in µg/ml				
		0-2h	2-4h	4-8h	8-12h	12-24h
n=14	0,5g	1159(a)	436	132	42	4,9
n= 2	1g	1232(b)	836	156	34	3,0
		1131	370	119	55	2,4

(a)= Mittelwerte

(b)= Einzelwerte

Im Mittel machte die kumulative 24-Stunden-Ausscheidung bei 'Normalpersonen' 59% der Dosis aus.

K.Fabrizius (18) schließlich erhielt nach 20 Minuten Kurzinfusion 2g Cefotaxim bei sechs älteren Diabetikern mit Harn-

wegsinfekten die in Tabelle 9 festgehaltenen Werte, wobei auffällig ist, daß während der ersten 2 Stunden nur zwischen 3,7 und 35% und nach 12 Stunden nur zwischen 16,2 und 56% des Cefotaxims von seinen Versuchspersonen ausgeschieden wurden.

Die von G.Heimann et al. (14) gewonnenen Konzentrationsverläufe im Serum bei Kindern nach i.v. Gabe von 25 mg/kg Körpergewicht Cefotaxim sind in Abbildung 6 im Anhang dargestellt. Entsprechend diesen Daten ergaben sich Dosierungsempfehlungen für Frühgeborene von 50mg/kg/Tag, für Neugeborene von 75 mg/kg/Tag und für ältere Kinder von 100 mg/kg/Tag Cefotaxim, um eine ausreichende therapeutische Wirkung zu erzielen.

R.Roos et al.(22) weisen ergänzend hierzu daraufhin, daß z.B. bei Meningitiden die Dosierung auch bei Neugeborenen durchaus 200 mg/kg/Tag betragen sollte, um eine ausreichende Konzentration im Liquor zu erreichen.

Was nun die Dosierungsempfehlungen bei Erwachsenen betrifft, so ist zunächst festzuhalten, daß die minimale Hemmkonzentration, bei der 90% der klinisch wichtigen gram-negativen Erreger erfaßt werden, bei 0,1 - 1,6 µg/ml liegt (16). Eine wesentliche Ausnahme bildet *Pseudomonas aeruginosa* mit einer MHK von 10,55 µg/ml, wobei allerdings zu beachten ist, daß dieser Keim bisher gegenüber Cephalosporinen überhaupt resistent war (vergleiche Tabelle 10 und 11 im Anhang).

Ausgehend von diesen Daten und den Werten der in den verschiedensten Geweben gemessenen Konzentrationen, die nach i.v. Applikation von 2,0g auch im Knochen (10), Muskel (8), Peritonealflüssigkeit (10) und sogar im Fettgewebe (16) bis zu 12 Stunden über der MHK liegen, so wird bisher schon davon ausgegangen, daß in den meisten Fällen auch von schweren Infektionen eine zweimalige i.v. Bolusinjektion von 2g in 24 Stunden ausreichend ist, um den gewünschten therapeutischen Effekt zu erzielen.

5.6.2. Pharmakokinetik unserer Untersuchung und ihr Vergleich mit den früheren Ergebnissen

Als maximale mittlere Serumkonzentration hatten wir nach 5 Minuten 177,9 µg/ml gemessen, wobei der individuell höchste Wert mit 226,3 µg/ml bei VP 101 und der niedrigste mit 136,4 µg/ml bei VP 106 zu verzeichnen war. Diese Person mit den

anfangs niedrigsten Werten wies jedoch mit 0,4 µg/ml nach 10 Stunden die höchste Serumkonzentration auf, wie überhaupt festzustellen war, daß anfänglich relativ niedrige Konzentrationen mit relativ hohen 10-Stunden-Werten korrelierten und umgekehrt. Auffällig war der insgesamt sehr schnelle Konzentrationsabfall im Serum, sodaß nach 15 Minuten meistens nur noch die Hälfte der nach 5 Minuten gemessenen Konzentration zu verzeichnen war und nach einer Stunde sogar nur noch ein Viertel. In den folgenden 4 Stunden sank sie dann fast regelmäßig um ungefähr die Hälfte pro Stunde. Nach 10 Stunden war immerhin bei 4 Probanden keine oberhalb der vorher festgelegten Nachweisgrenze von 0,1 µg/ml mehr festzustellen und nach 12 Stunden schließlich bei keiner Versuchsperson mehr. Bemerkenswert waren zudem die doch sehr hohen Harnkonzentrationen zwischen 7717 und 17687 µg/ml während der ersten Sammelperiode, wie auch, daß die VP 103 und 106 während der ersten 3 Stunden 71 bzw. 62% des Cefotaxims wieder ausschieden. Insgesamt waren diese Werte jedoch nicht signifikant, es überwog vielmehr eine Ausscheidung zwischen 40 und 50% in den ersten 3 Stunden. Das bedeutet, daß immerhin zwischen 1200 und 1500 mg Cefotaxim im Körper verblieben und - da die Ausscheidung innerhalb von 12 Stunden nicht wesentlich zunahm, d.h. einen maximalen Durchschnittswert von 54,9% erreichte - diese Menge sich auch in der Folgezeit fast unverändert im peripheren Kompartiment, also im für die bakterielle Wirkung wichtigen Interstitium verteilte. Von einer hohen Konzentration des Cefotaxims im Gewebe bei 3g Applikation über 10-12 Stunden kann auch dann noch ausgegangen werden, wenn man berücksichtigt, daß ein Teil in die weniger wirksame Desacetyl-Form umgewandelt und ein anderer an Proteine gebunden vorliegt. D.h. selbst wenn unsere Werte der Serumkonzentrationen und der prozentualen Urinausscheidung im Bereich der Werte bei 2g Applikation liegen, so ist doch zu bedenken, daß bei ähnlicher prozentualer Ausscheidung bei um 1g höherer Zufuhr auch entsprechend höhere Konzentrationen im Interstitium erreicht werden. Es bleibt deshalb zu überlegen, ob nicht um - wie bei schweren Infektionen erwünscht - eine möglichst schnelle und hohe Verteilung des Antibiotikums im Körper zu erreichen, es sinnvoll

ist, initial 3g per Kurz- oder Bolusinfusion zu applizieren und dann im 12 Stunden-Rhythmus als Erhaltungsdosis 2g zu injizieren - zumal von Seiten der guten Verträglichkeit und geringen Nebenwirkungsrate des Cefotaxims bei entsprechend sorgfältiger Anamnese dies zu vertreten ist.

Notwendig wird dieser therapeutische Schritt jedoch - wie gesagt - nur in Fällen schwerster Infektionen, insbesondere mit den sogenannten Problemkeimen (Ausnahme: *Pseudomonas aeruginosa*) sein, während in der Regel auch initial die im 12-stündigen Abstand durchgeführten Bolusinjektionen oder Kurzinfusion mit 2g Cefotaxim den gewünschten therapeutischen Effekt bringen dürfte.

Abschliessend sei allerdings noch darauf hingewiesen, daß die gute und breitbandige Wirkung des Cefotaxims nicht dazu verleiten sollte, es kritik- und gedankenlos bei jeder - auch leichten - Infektion einzusetzen, sondern zu bedenken, daß es in der 1 bzw. 2g Applikation nur in den oben genannten Fällen zur Anwendung kommen sollte.

6. Zusammenfassung

Cefotaxim ist ein halbsynthetisches Cephalosporin mit einem außergewöhnlich breiten antibakteriellen Wirkungsspektrum, mit nachgewiesener hoher Aktivität i.b. auch gegen die gram-negativen Problemkeime (außer *Pseudomonas aeruginosa*) und mit einer hohen Stabilität gegen das bakterielle Enzym β -Lactamase. Zudem zeichnet es sich durch eine gute Verträglichkeit und eine geringe Nebenwirkungsrate aus. Um die pharmakokinetischen Eigenschaften von Cefotaxim nach einer i.v. Applikation von 3 g zu studieren, wurde acht freiwilligen Versuchspersonen eine i.v. Bolusinjektion von 3 g Cefotaxim verabreicht und anschließend in definierten Abständen bei ihnen Serum- und Urinproben gewonnen.

Die Konzentrationsbestimmungen des Cefotaxims, sowohl im Serum als auch im Urin, erfolgten mittels einer mikrobiologischen Methode.

Die gemessenen mittleren Serumkonzentrationen betrugen nach 5 Minuten 178 $\mu\text{g/ml}$, nach 30 Minuten 56 $\mu\text{g/ml}$, nach 1 Stunde 36 $\mu\text{g/ml}$, nach 8 Stunden 0,5 $\mu\text{g/ml}$ und nach 10 Stunden noch 0,1 $\mu\text{g/ml}$. Nach 12 Stunden war bei keinem der Probanden mehr eine Serumkonzentration oberhalb der Nachweisgrenze von 0,1 $\mu\text{g/ml}$ festzustellen. Die höchsten Urinkonzentrationen wurden während der ersten 3 Stunden gemessen, was bedeutete, daß im Mittel 47% des Cefotaxims in dieser Zeit wieder über die Nieren ausgeschieden wurden. Nach 6 Stunden waren es 53%, nach 10 Stunden 54,7% und am Ende der Sammelperioden nach ca. 13 Stunden 54,9%.

Aus diesen Daten ist ersichtlich, daß bei fast ausschließlicher renaler Ausscheidung des Cefotaxims auch 13 Stunden nach Applikation noch ein hoher Anteil des Antibiotikums im Körper wirksam ist - selbst wenn man berücksichtigt, daß in etwa 20% des Cefotaxims in eine antibakteriell deutlich geringer wirksame Desacetyl-Form metabolisiert werden.

Es bleibt jedoch festzuhalten, daß die in unserer Untersuchung gewonnenen Werte sich nicht in sehr bedeutendem Maße von denen bei früheren Studien nach 2 g Applikation festgestellten pharmakokinetischen Daten unterscheiden, sodaß als Ergebnis unserer Arbeit der Schluß gezogen werden kann, daß in den meisten Fäl-

len auch schwerer Infektionen eine zweimalige i.v. Injektion von 2 g Cefotaxim pro Tag den gewünschten therapeutischen Effekt erzielen dürfte und daß nur, um bei sehr schweren Fällen schnell eine möglichst hohe Anfangskonzentration zu erreichen, zu Beginn einer Therapie eine 3 g Bolusinjektion oder Kurzinfusion von Cefotaxim zu empfehlen ist.

7. Anhang - Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1

Cefotaxim-Kinetik 3g i.v.

Probanden:

Name	Lfd. Nr.	Geb.Datum	Gewicht
Elisabeth E.	101	21.04.53	52 kg
Jürgen D.	102	2.03.56	63 kg
Karin U.	103	28.02.51	78 kg
Ulli. L.	104	6.07.54	90 kg
Gerda W.	105	30.10.57	75 kg
Wolfgang E.	106	17.08.56	75 kg
Angela D.	107	28.01.53	50 kg
Rudolf M.	108	19.05.52	56 kg
Durchschnitts- alter: 26,6 Jahre			Durchschnitts- gewicht: 67,4 kg

Tabelle 2

Blutchemie

	Harnstoff-N (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	GOT (I.U./l)	GPT (I.U./l)	-GT (I.U./l)
101	16,4	1,5 !	10,7	4,3	5,0
102	13,7	1,5 !	15,5	11,7	16,2
103	9,8	1,6 !	19,6	29,8 !	16,0
104	15,6	1,6 !	7,2	5,8	6,3
105	10,9	1,4	12,5	10,6	3,0
106	19,5	1,2	13,4	11,3	12,6
107	13,8	0,9	10,0	8,3	13,7
108	17,1	1,1	10,7	8,4	6,8

Tabelle 3

Blutbild

	Hämo- globin	Hämato- krit	Ery- throz.	MCV	Leukoz.	Reti- kuloz.
101	13,0	38,4	4,34	88	7800	3
102	14,7	43,0	4,65	92	11200	8
103	18,5	53,1	5,77	91	4600	8
104	16,6	47,8	5,22	91	6400	4
105	15,0	44,7	4,95	90	7100	8
106	15,4	44,7	5,14	87	6200	6
107	14,2	41,2	4,49	91	5800	-
108	13,4	38,9	4,26	91	8300	10

	Eos.	Stabk.	Segmentk.	Lymph.	Monoz.
101	1	4	72	16	7
102	2	2	60	35	1
103	3	2	43	44	8
104	4	0	50	38	8
105	2	2	45	43	8
106	4	3	49	41	3
107	3	1	50	42	4
108	4	-	53	38	3

Tabelle 4

Cefotaxim-Kinetik 3 g

Serumkonzentration in µg/ml

VP-Nr.	0	5'	10'	15'	30'	1h	2h	3h	4h	6h	8h	10h	12h
101	0	226,3	147	115,5	59	37,5	19,7	10,2	3,3	1,22	0,36	0	0
102	0	217	115,5	71,4	49,5	27,5	14,3	6,1	2,24	0,73	0,25	0	0
103	Q.II	170,5	142,8	78,8	51	33,5	17	7,9	2,26	0,82	0,19	0	0
104	0	158,1	119,7	74,6	50	39	20,8	10,2	4	1,7	0,68	0,23	0
105	0	147,3	83	78,8	50	32	17,2	8	1,98	1,42	0,34	0,13	0
106	0	136,4	101,9	87,2	45	32,5	16	11,2	3,5	2,4	0,97	0,4	0
107	Q.II	195,3	166,5	123,9	79,2	42,4	18,9	13,4	5	1,58	0,7	0	0
108	0	172,1	141,1	112,8	66	46,8	17,6	11,5	6,3	2,04	0,57	0,12	0
$\bar{x}$		177,9	127,2	92,9	56,2	36,4	17,7	9,8	3,6	1,49	0,51	0,11	0
		$\pm 32,3$	$\pm 27,2$	$\pm 21,03$	$\pm 11,4$	$\pm 6,26$	$\pm 2,1$	$\pm 2,4$	1,5	0,57	0,27	0,15	

Tabelle 5

Cefotaxim-Kinetik 3g

Urinbestimmung

VP-Nr.	t_0	$t_1=1-3h$	$t_2=3-6h$	$t_3=6-10h$	$t_4=10-24h$	Urin- gesamt- menge
101	8 ⁴⁰	$t_1=1^{05}h$ pH=5,2 UM=100ml	$t_2=5^{20}h$ pH=5,5 UM=57ml	$t_3=8^{20}h$ pH=6,5 UM=86ml	$t_4=12^{15}h$ pH=6 UM=398ml	641ml
102	8 ⁵⁵	$t_1=2^{20}h$ pH=5,5 UM=165ml	$t_2=6^{05}h$ pH=5,5 UM=173ml	$t_3=10^{05}h$ pH=6 UM=398ml	$t_4=12^{15}h$ pH=6,5 UM=182ml	918ml
103	8 ⁴⁵	$t_1=2^{05}h$ pH=6 UM=223ml	$t_2=5^{45}h$ pH=5,5 UM=185ml	$t_3=8^{30}h$ pH=5,5 UM=220ml	$t_4=12^{30}h$ pH=5,5 UM=150ml	778ml
104	9 ¹⁰	$t_1=1^{50}h$ pH=5,5 UM=55ml	$t_2=5^{20}h$ pH=5,5 UM=210ml	$t_3=8^{20}h$ pH=5,5 UM=148ml	$t_4=12^{05}h$ pH=5,5 UM=148ml	561ml
105	8 ⁵⁰	$t_1=2^{10}h$ pH=5,5 UM=70ml	$t_2=5^{10}h$ pH=5,5 UM=45ml	$t_3=7^{30}h$ pH=6 UM=85ml	$t_4=12^{10}h$ pH=5,5 UM=240ml	440ml
106	9 ¹⁵	$t_1=2^{30}h$ pH=7 UM=175ml	$t_2=4^{03}h$ pH=6,5 UM=70ml	$t_3=7^{50}h$ pH=7 UM=185ml	$t_4=12^{05}$ pH=6,5 UM=200ml	630ml
107	8 ⁵⁰	$t_1=2^{10}h$ pH=6,5 UM=100ml	$t_2=4^{10}h$ pH=5,5 UM=87ml	$t_3=7^{25}h$ pH=5,5 UM=188ml	$t_4=12^{10}h$ pH=5,5 UM=172ml	547ml
108	9 ¹⁷	$t_1=1^{43}h$ pH=6 UM=91ml	$t_2=3^{43}h$ pH=5,5 UM=295ml	$t_3=6^{45}h$ pH=7 UM=248ml	$t_4=12^{05}h$ pH=6,5 UM=180ml	814ml
		$\bar{t}_1=1^{59}h$	$\bar{t}_2=4^{57}h$	$\bar{t}_3=8^{05}h$	$\bar{t}_4=12^{53}h$	$\bar{UM}=666ml$

Tabelle 6

Cefotaximkinetik 3 g

Urinkonzentrationen

VP-Nr.	Ct ₁	Ct ₂	Ct ₃	Ct ₄	Ct _{1-t₄}
101	c=13525,2µg/ml c _t =1352,52mg ±1533,27mg	c=3171,3µg/ml c=180,75mg ±1533,27mg	c=470,66µg/ml c=40,48mg ±1573,75mg	c=5,94µg/ml c _t =2,36mg	1576,11mg
102	c=7716,54µg/ml c _t =1273,23mg	c=1231,85µg/ml c=213,11mg ±1486,34mg	c=59,9µg/ml c=23,84mg ±1510,18	c=19,51µg/ml c _t =3,55mg	1513,73mg
103	c=9519,7µg/ml c _t =2122,9mg	c=643,9µg/ml c=119,12mg ±2242,02mg	c=176,75µg/ml c _t =38,89mg ±2280,91mg	c=36,52µg/ml c _t =5,48mg	2286,39mg
104	c=11964,6µg/ml c _t =658,05mg	c=1383,8µg/ml c=290,56mg ±948,61mg	c=111,1µg/ml c _t =16,44mg ±965,05mg	c=28,28µg/ml c _t =4,19mg	969,24mg
105	c=17686,8µg/ml c _t =1238,08mg	c=3747,9µg/ml c _t =168,66mg ±1406,74mg	c=240,38µg/ml c _t =20,43mg ±1427,17mg	c=29,48µg/ml c _t =7,08mg	1434,25mg
106	c=10664,1µg/ml c _t =1866,22mg	c=2229,5µg/ml c _t =156,07mg ±2022,29mg	c=348,45µg/ml c _t =64,46mg ±2086,75mg	c=50,38µg/ml c _t =10,08mg	2096,83mg
107	c=15866,1µg/ml c _t =1586,61mg	c=1326,2µg/ml c _t =115,38mg ±1701,99mg	c=196,95µg/ml c _t =37,03mg ±1739,02mg	c=58,58µg/ml c _t =10,08mg	1749,10mg
108	c=13785,3µg/ml c _t =1254,47mg	c=759,8µg/ml c _t =224,14mg ±1478,61mg	c=218,16µg/ml c _t =54,10mg ±1532,71mg	c=15,95µg/ml c _t =2,87mg	1535,58mg
$\bar{x}$	1419mg ± 445,31mg	1602,48mg ± 395,44mg	1639,44mg ± 405,98mg		1645,16mg ± 407,31mg

Tabelle 7

Cefotaxim-Kinetik 3g

Urinausscheidung in %

VP-Nr.	t_1	t_2	t_3	t_4	ausgeschiedene Cefotaximmenge bis t_4
101	45,1	+6,03 51,13	+1,35 52,48	+0,08 52,56	52,6%
102	42,44	+7,10 49,54	+0,79 50,33	+0,12 50,45	50,5%
103	70,76	+3,97 74,73	+1,30 76,03	+0,18 76,21	76,2%
104	21,94	+9,69 31,63	+0,55 32,18	+0,14 32,32	32,3%
105	41,30	+5,62 46,92	+0,68 47,60	+0,28 47,88	47,9%
106	62,20	+5,20 67,40	+2,15 69,55	+0,34 69,89	69,9%
107	52,90	+3,85 56,75	+1,23 57,98	+0,34 58,32	58,3%
108	41,80	+7,47 49,27	+1,80 51,07	+0,10 51,17	51,2%
$\bar{x}$	47,31	+6,12 53,43	+1,23 54,66	+0,20 54,86	54,9%
	$\pm 14,84$	$\pm 13,18$	$\pm 13,53$	$\pm 13,57$	

Tabelle 8

Urine concentration (8)

Number of subjects	Dose	Mode of administration	hours											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
8	0.5 g	i.m.	560										77	
8	1 g	i.m.	992										74	
6	1 g	i.v.	1309										13	

Tabelle 9

Tabelle 10 Laborwerte. (18)

Patienten-Nummer	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Dosis mg/kg KO	Harnstoff im Serum mg/dl	Kreatinin im Serum mg/dl	Serumkonzentrationen in mcg/ml nach Stunden									
						0,25	0,5	0,75	1,0	1,5	2,0	4,0	8,0	12,0	
1	70	64,7	30,91	24,0	0,8	191,9	84,1	72,1	63,0	50,4	42,2	-	4,8	2,4	
2	58	74	27,03	52,0	1,1	170,5	96,4	53,3	38,2	37,5	33,0	31,9	1,0		
3	73	60	33,33	60,0	1,1	138,1	80,2	76,2	41,8	27,9	27,9	9,5	1,9		
4	69	73,7	27,14	40,0	0,9	124,3	112,4	62,8	46,8	20,7	15,5	7,4	1,1	0,1	
5	70	46	43,48	53,0	0,6	121,2	73,4	65,0	45,4	25,7	15,1	5,0	0,7	0,1	
6	72	50	40,00	62,0	0,7	120,2	71,9	51,9	36,5	21,4	15,1	4,4	0,6		
10	68,7		33,65			144,4	86,4	63,6	45,3	30,6	24,8	11,6	1,7		
SD	5,4		6,77			30,0	15,5	9,8	9,5	11,4	11,4	11,5	1,6		

Tabelle 11 : Ausscheidung von Cefotaxim im Urin.

Patienten-Nummer	0-2 Stunden			2-4 Stunden			4-6 Stunden			6-12 Stunden			0-12 Stunden	
	mcg/ml	mg	%	mcg/ml	mg	%	mcg/ml	mg	%	mcg/ml	mg	%	mg	%
1	6204,3	353,7	17,7	4443,4	195,5	9,8	5405,5	432,4	21,6	1537,0	138,3	6,9	1119,9	56,0
2	3101,1	412,6	20,6	533,7	266,9	13,3	818,4	229,2	11,5	47,7	14,3	0,7	922,95	46,2
3	3491,7	279,6	14,0	892,6	83,9	4,2	826,6	51,3	2,6	694,6	125,0	6,25	539,8	27,0
4	316,1	74,8	3,7	669,4	130,5	6,5	401,8	84,4	4,2	63,1	33,8	1,7	323,5	16,2
5	3150,5	700,7	35,0	636,8	73,2	3,7	391,2	61,4	3,1	122,3	23,7	1,2	859,1	43,0
6	7057,7	162,3	8,1	2862,7	174,6	8,7	539,9	29,7	1,5	371,2	19,3	1,0	385,9	19,3

Tabelle : Geometrische Mittelwerte der MIK auf OSI-Agar von Cefazolin, Cefuroxim und Cefotaxim. (32)

Spezies (je 20 Kulturen)	Geometrisches Mittel der MIK (mg/ml)		
	Cefazolin	Cefuroxim	Cefotaxim
<i>Escherichia coli</i>	1,57	2,38	0,012
<i>Chrobacter</i>	5,10	2,73	0,054
<i>Klebsiella</i>	12,99	1,62	0,022
<i>Enterobacter</i>	73,49	9,51	0,259
<i>Serratia marcescens</i>	> 128,0	59,69	0,366
<i>Salmonella</i>	1,00	2,00	0,032
<i>Proteus mirabilis</i>	9,51	2,22	0,017
<i>Proteus vulgaris</i>	> 128,0	39,38	0,012
<i>Proteus morganii</i>	103,9	24,24	0,021
<i>Proteus rettgeri</i>	39,38	2,73	0,012
<i>Providencia</i>	30,90	0,841	0,021
<i>Yersinia enterocolitica</i>	96,96	1,57	0,020
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	> 128,0	> 128,0	10,55
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,392	0,574	1,03
Enterokokken	> 128,0	7,21	1,52

Tabelle 11

In vitro activity of Claforan (8)

Minimum concentration required to inhibit 50% and 90% of isolates

Gram positive pathogens	MIC ₅₀ µg/ml	MIC ₉₀ µg/ml	Authors
<i>Staph. aureus</i> sens. str. (29)	1	2	Shih et al.
<i>Staph. aureus</i> pers. insistent (39)	1	2	Shih et al.
<i>Staph. epidermidis</i> (107)	0,0	0,2	Sosun et al.
<i>Staphylococci, Enterococci</i> (30)	12,5	200	Nou et al.
<i>S. pyogenes</i> (22)	0,05	0,2	Nou et al.
<i>S. agalactiae</i> (20)	0,05	0,1	Nou et al.
<i>S. pneumoniae</i> (22)	<0,01	0,1	Nou et al.
<i>Clostridium perfringens</i> (10)	0,5	2	Jorgensen, J. H. et al.
Amorale Gram positive cocci (11)	0,25	0,25	Jorgensen, J. H. et al.

Gram negative pathogens	MIC ₅₀ µg/ml	MIC ₉₀ µg/ml	Authors
<i>E. coli</i> (425)	≤0,2	≤0,2	Sosun, H. P. et al.
<i>Citrobacter koseri</i> (10)	≤0,2	≤0,2	Sosun, H. P. et al.
<i>Citrobacter diversus</i> (25)	≤0,2	≤0,2	Sosun, H. P. et al.
<i>Shigella flexner</i> (7)	≤0,2	≤0,2	Sosun, H. P. et al.
<i>Proteus mirabilis</i> (129)	≤0,2	≤0,2	Sosun, H. P. et al.
<i>P. morganii</i> (14)	0,02	1,6	Nou et al.
<i>P. vulgaris</i> (7)	0,05	0,4	Nou et al.
<i>P. rettgeri</i> (11)	0,05	1,0	Nou et al.
<i>Providencia</i> (15)	0,4	1,6	Nou et al.
<i>Shigella</i> (16)	0,02	0,8	Nou et al.
<i>K. pneumoniae</i> (30)	0,05	0,4	Nou et al.
<i>E. aerogenes</i> (21)	0,05	0,4	Nou et al.
<i>E. cloacae</i> (21)	0,1	0,8	Nou et al.
<i>Serratia marc.</i> (37)	≤0,2	12,5	Sosun, H. P. et al.
<i>Pseudomonas aerug.</i> (155)	6,2	25	Sosun, H. P. et al.
<i>Achromobacter</i> (22)	6,2	125	Sosun, H. P. et al.
<i>H. influenza</i> (16)	0,4	0,8	Nou et al.
<i>N. gonorrhoea</i> (12)	<0,01	0,4	Nou et al.
<i>N. meningitidis</i> (150)	2	4	Brown, W. M.; Fallon, R. J.
<i>Bacteroides fragilis</i> (20)	0	10	Jorgensen, J. H. et al.
<i>Bacteroides</i> spp. (14)	0,25	32	Jorgensen, J. H. et al.

() number of isolates tested

Abbildung 1
Cefotaxim-Kinetik 3g
im Serum

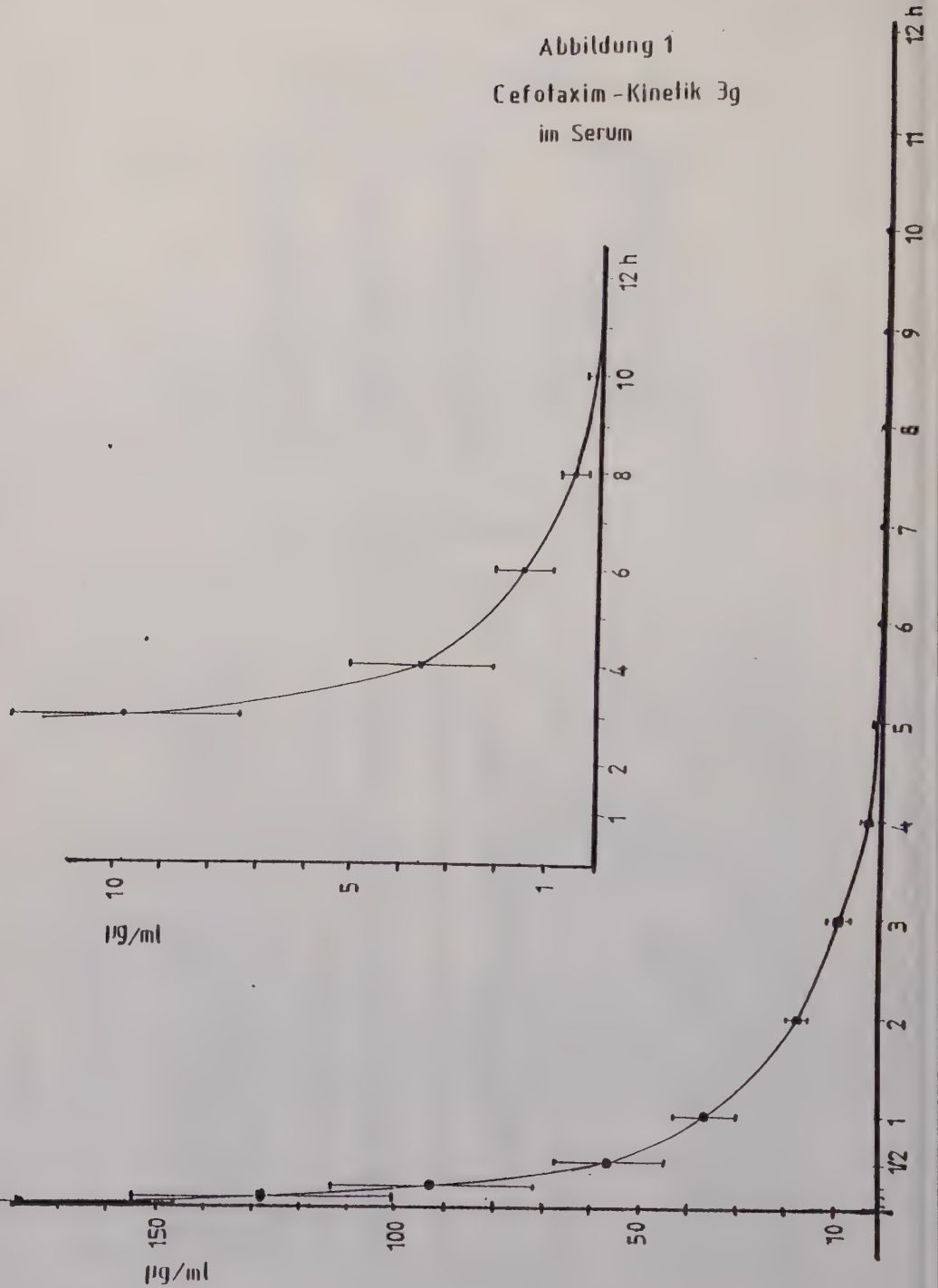
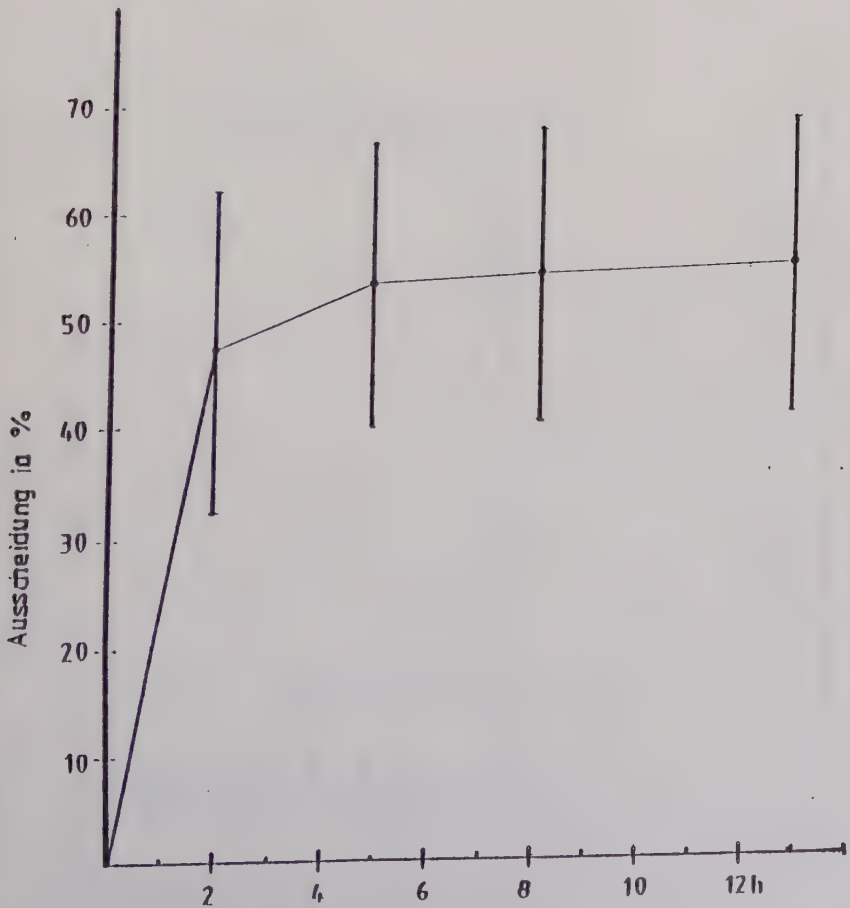
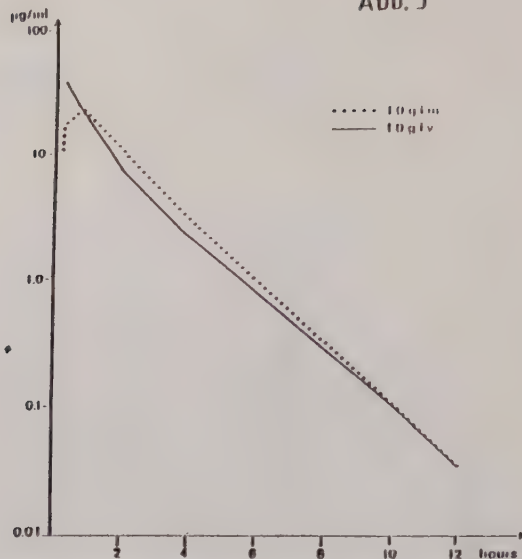


Abbildung 2
Cefotaxim-Kinetik 3g
im Urin



Serum level

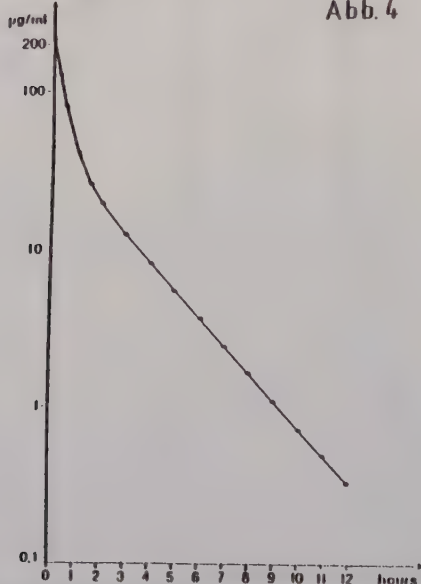
Abb. 3



Serum concentrations after injection of 1.0 g Claforan i.m. or 1.0 g Claforan i.v. - means from 6 subjects [Hiltzenberger, G. (19)].

Serum level

Abb. 4



Mean serum levels after intravenous injection of 2.0 g Claforan in 43 patients (299 individual determinations [modified from Wittmann, D. H.] (11))

The serum concentration at 0.12 hours was 167.1 µg/ml. At 12 hours a concentration of 0.3 µg/ml was still detectable. Many micro-organisms are inhibited at this concentration.

Abb.5

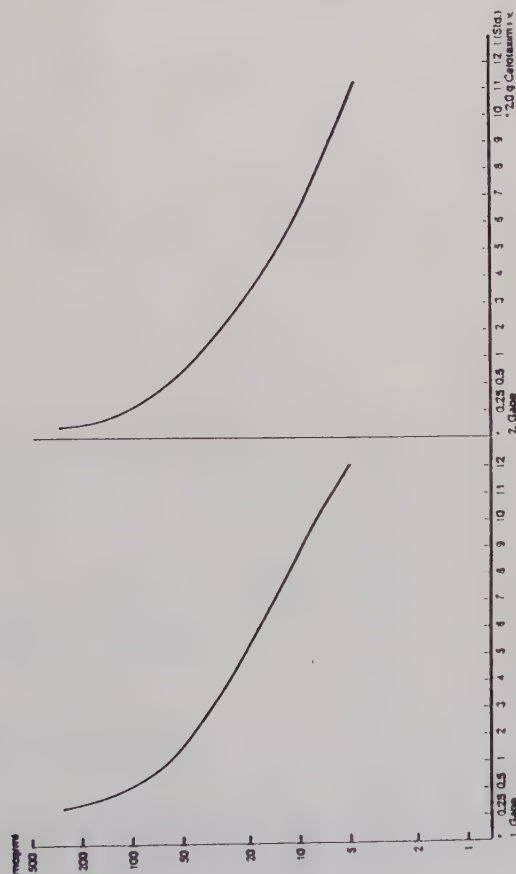


Abbildung : Serumspiegelverläufe von Cefotaxim $1 \times 2 \text{ g i. v.}$ bei 2 älteren Patienten. (30)

Abb. 6

G. Heineann et al.: Pharmakokinetik von Cefotaxim im Kindesalter

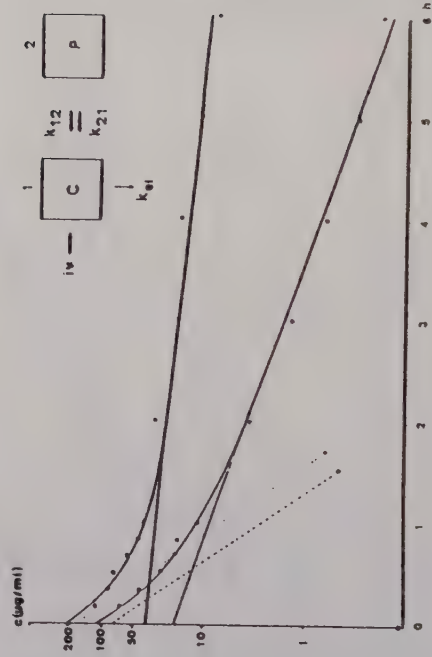


Abbildung : Konzentrationsverlauf von Cefotaxim nach intravenöser Gabe von 25 mg/kg Körpergewicht.

○ = Neugeborenes,

● = älteres Kind

C = zentrales Kompartiment,

P = peripheres Kompartiment

k_{12} , k_{21} , k_{10} , k_{20} = Mikrokonstanten des offenen Zwei-Kompartimentmodells

8. Literaturverzeichnis

- (1) Gladtko, E.; von Hattingberg, H.M.:
Pharmakokinetik, 2.neubearbeitete Auflage,
Berlin-Heidelberg-New York, Springer-Verlag, 1977
- (2) Gladtko, E. et al.:
Pharmacokinetics, Proceedings of the int. Symposium
'25 years Pharmacokinetics' in Cologne 1978
Stuttgart-New York, G.Fischer-Verlag, 1980
- (3) Dost, F.H.:
Grundlagen der Pharmakokinetik,
Stuttgart, G.Thieme-Verlag, 1968
- (4) Adam, D. (Hrsg.):
Handbuch für den Pharmareferenten, Band 1 -
Naturwissenschaftliche und medizinische Grundlagen
- Pharmakologie
Stuttgart-New York, G.Fischer-Verlag, 1980
- (5) Naber, K.G.; Adam, D.:
Chemotherapeutika im Vergleich
Straubinger Symposium 1979
Stuttgart-New York, G.Fischer-Verlag, 1981
- (6) Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie,
3.überarbeitete Auflage,
Mannheim-Wien-Zürich, Bibliographisches Institut 1980
- (7) Lüthy, R. et al.:
Human Pharmacology of Cefotaxime (HR 756), a new
Cephalosporin.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy,
Vol.16, No.2, p.127-133, 8/1979
- (8) Hoechst AG:
Product Monograph - Claforan
Frankfurt (Main), o.J.
- (9) Acar, J.-F. et al.:
HR 756 pharmacokinetics - Preliminary therapeutic,
results in severe human infections,
Washington, American Soc. Microbiol. 1978
- (10) Hitzemberger, G.:
Cefotaxime: Report on the pharmacokinetic parameters
of Cefotaxime when administered i.v. and i.m. to healthy
male volunteers. - Personal report to Hoechst AG.

- (11) Wittmann, D.H.:
Verfügbarkeit von Cefotaxim.
Münch.med. Wschr. 122, p.637-641, 1980
- (12) Wittmann, D.H.; Schassan, H.H.:
Pharmacokinetic Studies and Results of a Clinical
Trial with Cefotaxime (HR 756)
Washington, American Soc. Microbiol., 1979
- (13) Kafetzis, D.A.; Papadatos, C.J.:
Clinical and pharmacokinetic study of cefotaxime
in infants and children
Washington, American Soc. Microbiol., 1979
- (14) Heimann, G.; Eickschen, M.; Seeger, K.:
Pharmakokinetik von Cefotaxim im Kindesalter
München, Infection 8, Suppl.4, p.454-459, 1980
- (15) Pelz, K. et al.:
Konzentration von Cefotaxim in verschiedenen mensch-
lichen Geweben
München, Infection 8, Suppl.4, p.442-444, 1980
- (16) Schalkhäuser, K.; Adam, D.:
Zur Diffusion von Cefotaxim in verschiedene Gewebe
des urologischen Bereichs
München, Infection 8, Suppl.3, p.327-329, 1980
- (17) Nielsen, O.S. et al.:
Cefotaxime Pharmacokinetics Following a Single Intra-
venous Dose to Patients with Varying Renal Function
München, Infection 8, Suppl.3, p.305-309, 1980
- (18) Fabricius, K.:
Cefotaxim: Pharmakokinetische Daten bei sechs älteren
Diabetikern mit Harnwegsinfekt
München, Infection 8, Suppl.4, p.484-486, 1980
- (19) Gründer, K. et al.:
Concentrations of Cefotaxime in Skin
München, Infection 8, Suppl.3, p.280-283, 1980
- (20) Kemmerich, B. et al.:
Clinical Pharmacology of Cefotaxime in Bronchopulmonary
Infection
Washington, American Soc. Microbiol., 1979
- (21) Grabe, M. et al.:
Concentrations of Cefotaxime in Serum, Urine and Tissues
of Urological Patients
München, Infection 9, Nr.3, p.154-158, 1981

- (22) Glöckner, W.M. et al.:
Pharmakokinetik von Cefotaxim bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz.
München, Infection 8, Suppl.4, p.480-483, 1980
- (23) Roos, R. et al.:
Multizentrische Studie über Cefotaxim bei Meningitis und Sepsis im Kindesalter: Klinische Ergebnisse, Serum Pharmakokinetik und Liquorspiegel.
München, Infection 8, Suppl.4, p.501-505, 1980
- (24) Graninger, W. et al.:
Cefotaxime: In Vitro Activity Against Cephalothin-Resistant Isolates and Use in the Treatment of Septicemia, Pneumonia, Urinary Tract and other severe Infections.
München, Infection 9, Nr.1, p.29-33, 1981
- (25) Besenthal, I.; Ullmann, U.:
Untersuchungen zur antibakteriellen Aktivität von Cefotaxim bei Beta-Laktamase-positiven und negativen Bakterien.
München, Infection 8, Suppl.4, p.359-364, 1980
- (26) Heinrich, S.:
Erfahrungen mit Cefotaxim in der bakteriologischen Routine-Testung (Agar-Diffusionstest).
München, Infection 8, Suppl.4, p.388-391, 1980
- (27) Pritzbuer, E.v.:
Die In-vitro-Wirksamkeit von Cefotaxim, einem neuen Cephalosporin, auf gram-negative Problemkeime im Vergleich zu anderen Cephalosporinen und Penicillinen.
München, Infection 8, Suppl.4, p.408-411, 1980
- (28) Krüger, E. et al.:
Klinische Erfahrungen bei der Behandlung schwerer Infektionen mit Cefotaxim.
München, Infection 8, Suppl.4, p.462-465, 1980
- (29) Schwigon, C.D.:
Cefotaxim: Eine Alternative zur Kombinationstherapie bei fehlendem Keimnachweis bei nosokomialen Infektionen in der Intensivmedizin.
München, Infection 8, Suppl.4, p.469-472, 1980
- (30) Rubenbauer, G.; Keidl, E.:
Klinische Erfahrungen mit Cefotaxim in der inneren Medizin.
München, Infection 8, Suppl.4, p.475-479, 1980

- (31) Berndt, V.; Sander, J.; Hungerberg, W.:
Klinische Erfahrungen mit Cefotaxim in der
Chirurgie.
München, Infection 8, Suppl.4, p.487-491, 1980
- (32) Grimm, H.; Rangoonwala, R.:
Bakteriologische in-vitro Untersuchungen mit Cefo-
taxim im Vergleich zu Cefuroxim und Cefazolin.
München, Infection 8, Suppl.4, p.385-387, 1980

Herrn Professor Dr.med. Dr.rer.nat. Dieter Adam möchte ich meinen Dank aussprechen für die freundliche Überlassung des Themas, die Unterstützung während der praktischen Durchführung der Untersuchungen und seinen Rat bei der Fertigstellung der Arbeit.

Zudem danke ich vielfmals den medizinisch technischen Assistentinnen seines Labors für ihre geduldige und umfangreiche Hilfe.

Schließlich sei noch darauf hingewiesen, daß der Abschnitt "Pharmakokinetische Grundlagen" in Zusammenarbeit mit Frau Dr.med. Iris de Visser und Herrn Diplom-Mathematiker Günter Lohr entstand, denen an dieser Stelle nochmals gedankt sei.

Lebenslauf

Am 24. März 1949 wurde ich in Hoyerswerda/Oberlausitz als Sohn des Polizeibeamten Günter Brückner und dessen Ehefrau Rosa, geb. Schneider, geboren.

1953 siedelten wir in die Bundesrepublik Deutschland über.

1955 wurde ich in Axstedt (Kreis Wesermünde) eingeschult.

1960 bestand ich die Aufnahmeprüfung der Realschule Rodenkirchen (Landkreis Wesermarsch), die ich 1966 mit dem Abschluß der mittleren Reife wieder verließ.

Nach der Fortsetzung meiner Schulbildung an den Gymnasien in Brake/Utw. und Nordenham bestand ich im Mai 1971 das Abitur und erhielt damit die allgemeine Hochschulreife.

Da ich aufgrund des Numerus clausus keinen Studienplatz in Medizin erhielt, immatrikulierte ich mich zum WS 71/72 an der Philipps-Universität Marburg in den Fächern Germanistik, Sozialkunde und Geographie (höheres Lehramt).

Zum WS 77/78 erhielt ich dann doch noch einen Studienplatz in Humanmedizin an der LMU in München, woraufhin ich das bereits begonnene Lehramtsstaatsexamen abbrach.

Am 10.5.1984 bestand ich in München den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und erhielt am 16.5.1984 die Approbation als Arzt.

Zur Zeit befinde ich mich in der Ausbildung zum Facharzt der Augenheilkunde an der Augenklinik Herzog Carl Theodor (Chefarzt Prof.Dr.B. von Barsewisch) in München.

